

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

22.11.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 1 1 月 2 1 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 3 9 2 9 1 4
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 3 9 2 9 1 4]

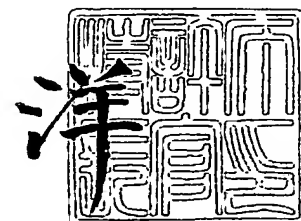
出 願 人
Applicant(s): 積水化学工業株式会社



2 0 0 5 年 1 月 1 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 03P01699
【提出日】 平成15年11月21日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町百山 2 - 1 積水化学工業株式会社内
 【氏名】 宇田川 弘子
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町百山 2 - 1 積水化学工業株式会社内
 【氏名】 薦田 俊一
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町百山 2 - 1 積水化学工業株式会社内
 【氏名】 浜辺 勝
【特許出願人】
 【識別番号】 000002174
 【氏名又は名称】 積水化学工業株式会社
 【代表者】 大久保 尚武
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 005083
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

支持体の片面に膏体層が設けられ、この膏体層は、溶解剤 1 ～ 3 0 重量%、粘着剤 4 0 ～ 9 8 重量%及びツロブテロールからなり、上記溶解剤は、炭素数 8 ～ 3 0 の炭素鎖中に分岐構造又は二重結合を有する脂肪族アルコールからなると共に、上記粘着剤は、アルキル基の炭素数が 6 ～ 2 0 であるアルキル（メタ）アクリレートを単量体として 7 0 重量%以上含有する共重合体であることを特徴とする貼付剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】貼付剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、ツロブテロール経皮吸収製剤に関し、詳細には、ツロブテロールの経皮吸収性を長時間に亘って継続し且つ皮膚刺激性が少なく皮膚に長時間に亘って安定的に貼付し得る貼付剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ツロブテロールは、気管支平滑筋の β_2 受容体を選択的に刺激する気管支拡張薬として用いられており、詳細には、気道閉塞性障害を起こした場合の呼吸困難症状の軽減やその発作の原因となる気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎などの治療に幅広く用いられている。

【0003】

ツロブテロールを投与する方法としては、錠剤化して経口により投与する方法と、貼付剤により皮膚を通して薬物を生体内に投与する方法とがあるが、近年、幼児に対する投与量を確保できること、血中における薬物濃度の急激な上昇に起因した副作用を回避することができること、薬効が持続して発作時の呼吸困難を効果的に予防することができるといった理由から、後者の貼付剤を用いる方法が注目されている。

【0004】

一般に、薬物を貼付剤によって生体内に投与する場合、薬物は、貼付剤の膏体層中における薬物濃度と皮膚中における薬物濃度との濃度勾配によって貼付剤から皮膚に移行、吸収されることから、薬物が貼付剤の膏体層中に飽和溶解度に近い濃度で溶解されていればいるほど薬物の経皮吸収性は向上する。

【0005】

貼付剤としては、薬物の一部が結晶として膏体層表面に析出している貼付剤と、薬物全量が膏体層中に溶解状態に含有されている貼付剤とに大別される。前者の貼付剤では、膏体層表面に析出した薬物が徐々に溶解している間は、膏体層中における薬物の飽和溶解度での経皮吸収性を維持することができる利点があり、このような貼付剤が特許文献1、2に提案されている。

【0006】

しかしながら、貼付剤の保存環境によっては、膏体層表面に析出した薬物が膏体層中に溶解した後に再度、再結晶化するような場合があり、このような場合には、薬物の結晶サイズや結晶型が変化することがあり、薬物の経皮吸収性にバラツキが生じるといった問題がある。又、貼付剤の製造後に膏体層表面への薬物の析出が徐々に進行するような場合には、貼付剤の皮膚への貼付性が経時的に変化してしまうといった問題点が生じる。更に、膏体層表面に薬物が多量に再結晶化した場合には、貼付剤を皮膚に貼着した直後の薬物の経皮吸収速度が過度に高くなってしまって一定の経皮吸収速度を維持することができないといった懸念も考えられる。

【0007】

一方、薬物全量が膏体層中に溶解状態に含有されている貼付剤の場合には、膏体層中の薬物が皮膚に吸収されるにしたがって膏体層中の薬物濃度が低下することから、薬物溶解度の低い膏体層であると、膏体層中の薬物濃度と皮膚中の薬物濃度との間における濃度勾配が短時間のうちに小さくなって、薬物の経皮吸収性を長時間に亘って継続することができないといった問題点が発生する。

【0008】

そこで、特許文献3には、アルコール類などの溶解剤、アクリル酸エステル-アクリル酸共重合体などからなる粘着剤及びツロブテロールからなる膏体層を貼付剤基材上に設けてなる貼付剤が提案されている。

【0009】

しかしながら、膏体層中における薬物溶解度は温度に依存するため、薬物を高い飽和溶解度で膏体層中に溶解させても、季節や場所などの環境変化に伴って、膏体層中における薬物溶解度が大きく低下し、膏体層中に溶解させた薬物が結晶化して析出することがあった。このように、膏体層表面に薬物が析出すると、当初予定していた薬物の経皮吸収性を得ることができず、治療効果に悪影響をおよぼすことがあるといった問題点があった。

【0010】

更に、膏体層中における薬物の濃度を高くし過ぎると、貼付剤を皮膚表面から剥離する際に糊残りが発生したり、逆に、貼付剤が皮膚表面から剥離し易くなるといった問題点が発生すると共に、薬物の初期経皮吸収速度が高くなり過ぎてしまって所望の経皮吸収速度を安定的に維持することができないといった問題点が発生した。

【0011】

【特許文献1】特許第3260765号公報

【特許文献2】特許第2753800号公報

【特許文献3】特開昭63-10716号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、ツロブテロールの優れた経皮吸収性を長時間に亘って継続し且つ皮膚刺激性が少なく皮膚に長時間に亘って安定的に貼付し得る貼付剤を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明の貼付剤は、支持体の片面に膏体層が設けられ、この膏体層は、溶解剤1～30重量%、粘着剤40～98重量%及びツロブテロールからなり、上記溶解剤は、炭素数8～30の炭素鎖中に分岐構造又は二重結合を有する脂肪族アルコールからなると共に、上記粘着剤は、アルキル基の炭素数が6～20であるアルキル（メタ）アクリレートとを単量体として70重量%以上含有する共重合体であることを特徴とする。

【0014】

上記膏体層の溶解剤を構成する脂肪族アルコールは、炭素数8～30の炭素鎖中に分岐構造又は二重結合を有するものであれば、特に限定されず、例えば、ヘキシルデカノール、オクチルドデカノール、イソステアリルアルコールなどの分岐構造を有する脂肪族アルコール、オレイルアルコールなどの二重結合を有する脂肪族アルコールなどが挙げられ、分岐構造を有する脂肪族アルコールが好ましく、オクチルドデカノールがより好ましい。なお、脂肪族アルコールは単独で用いられても二種以上が併用されてもよい。

【0015】

脂肪族アルコールにおける炭素鎖中の炭素数は、少ないと、脂肪族アルコールの揮発性が高くなる上に粘着剤を構成する共重合体との相溶性が低くなる一方、多いと、ツロブテロールの溶解性が低下し、ツロブテロールを膏体層中に必要な濃度で溶解させることができないので、8～30に限定され、12～24が好ましい。

【0016】

そして、炭素数8～30の炭素鎖中に分岐構造又は二重結合を有する脂肪族アルコールの膏体層中における含有量は、少ないと、膏体層中におけるツロブテロールの溶解性が低下する一方、多いと、膏体層の粘着物性が低下し、貼付剤が皮膚から剥がれ易くなったり或いは貼付剤を皮膚から剥離する際に糊残りを生じるので、1～30重量%に限定され、3～15重量%が好ましい。

【0017】

又、上記粘着剤は、アルキル基の炭素数が6～20であるアルキル（メタ）アクリレートを単量体として70重量%以上含有する共重合体からなる。アルキル基の炭素数が6～20であるアルキル（メタ）アクリレートとしては、特に限定されず、例えば、ヘキシルアクリレート、ヘキシルメタアクリレート、オクチルアクリレート、オクチルメタアクリレート、デシルアクリレート、デシルメタアクリレート、ドデシルアクリレート、ドデシル

メタアクリレート、トリデシルアクリレート、トリデシルメタアクリレート、オクタデシルアクリレート、オクタデシルメタアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタアクリレートなどが挙げられる。

【0018】

そして、上記粘着剤としては、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートと、直鎖状アルキル基の炭素数が6～20であるアルキル（メタ）アクリレートとの共重合体が、上記溶解剤と共にあって膏体層に優れたツロブテロール放出性及び貼付性を付与することができる点で好ましい。

【0019】

上記2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートと、直鎖状アルキル基の炭素数が6～20であるアルキル（メタ）アクリレートとの共重合体中における2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートの含有量は、少ないと、粘着剤の粘着力が低下することがある一方、多いと、粘着剤の弾性及び凝集力が低下して、貼付剤を皮膚から剥離した際に糊残りを生じることがあるので、70～95重量%が好ましい。

【0020】

同様の理由で、上記2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートと、直鎖状アルキル基の炭素数が6～20であるアルキル（メタ）アクリレートとの共重合体中における、直鎖状アルキル基の炭素数が6～20であるアルキル（メタ）アクリレートの含有量は、5～30重量%が好ましい。

【0021】

更に、上記粘着剤を構成する共重合体には、ツロブテロールの放出性や安定性を損なわない範囲内において、メチルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルアクリレート、エチルメタクリレート、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレートなどのアルキル基の炭素数が5以下であるアルキル（メタ）アクリレート、アクリル酸、メタクリル酸、ビニルピロリドン、酢酸ビニル、ヒドロキシエチルアクリレートなどを単量体として含有させてもよい。

【0022】

又、貼付剤を皮膚から剥離した際における糊残り現象を防止するために、多官能性単量体を含有させて共重合体を架橋させてもよい。このような多官能性単量体としては、特に限定されず、例えば、（メタ）アクリル酸と、ヘキサメチレングリコールなどのポリメチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、グリセリン、ペンタエリスリトールなどを反応させて得られる、ジ（メタ）アクリレート、トリ（メタ）アクリレート、テトラ（メタ）アクリレートなどが挙げられ、ヘキサンジオールジ（メタ）アクリレートが好ましい。

【0023】

そして、粘着剤を構成する共重合体中における多官能性単量体の含有量は、少ないと、多官能性単量体を含有させた効果が発現しないことがある一方、多いと、粘着剤がゲル化を生じ易くなるので、0.005～0.5重量%が好ましい。

【0024】

更に、粘着剤にはツロブテロールの安定性に悪影響を与えない範囲内において架橋剤が添加されてもよい。この架橋剤の添加によって粘着剤の凝集力が向上して糊残りの少ない貼着性に優れた貼付剤を得ることができる。このような架橋剤としては、エポキシ化合物、ポリイソシアネート化合物、金属キレート化合物、金属アルコキシド化合物などが挙げられる。

【0025】

そして、上記膏体層中における粘着剤の含有量は、少ないと、貼付剤の粘着性が低下する一方、多いと、膏体層中におけるツロブテロール及び溶解剤の含有量が相対的に減少し、ツロブテロールの所望の経皮吸収性が得られないので、40～98重量%に限定され、60～95重量%が好ましい。

【0026】

次に、上記粘着剤の製造方法を説明する。この粘着剤は、汎用の製造方法によって製造され、例えば、溶液重合法によって製造される。即ち、所定量のアルキル基の炭素数が6～20であるアルキル（メタ）アクリレート及び重合開始剤、必要に応じて多官能性単量体及びその他の単量体並びに架橋剤を、酢酸エチル又はその他の一般的な重合用溶媒と共に、攪拌装置及び気化溶媒の冷却還流装置を備えた反応器に供給し、好ましくは窒素ガスの雰囲気下にて、例えば約80℃の温度に8～40時間に亘って加熱して上記アルキル（メタ）アクリレートをラジカル重合反応させる。なお、アルキル（メタ）アクリレート、重合用溶媒及び重合開始剤は、反応器に一括して供給してもよいし或いは所定量ずつ分割して供給してもよい。

【0027】

上記重合開始剤としては、従来から用いられていたものであれば、特に限定されず、例えば、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）、1, 1'-アゾビス（シクロヘキサン-1-カルボニトリル）、2, 2'-アゾビス（2, 4-ジメチルバレロニトリル）などのアゾビス系重合開始剤；ベンゾイルパーオキシド（BPO）、ラウロイルパーオキシド（LPO）、ジターシャールブチルパーオキシドなどの過氧化物系重合開始剤などが挙げられる。

【0028】

そして、膏体層中におけるツロブテロールの含有量は、薬効発現に必要とする経皮吸収速度が得られ且つ膏体層の貼付性を損なわなければ、特に限定されない。具体的には、膏体層中におけるツロブテロールの含有量は、少ないと、ツロブテロールの経皮吸収速度を所望速度に維持することができず、所望とするツロブテロールの血中濃度を得ることができないことがある一方、多いと、ツロブテロールの利用率が低下して非効率となってしまうので、0.5～10重量%が好ましく、1～6重量%がより好ましい。

【0029】

更に、上記膏体層中に必要に応じて、可塑化剤、経皮吸収促進剤、安定化剤、充填剤などが添加されていてもよい。上記可塑化剤は、膏体層の貼付性を調節するために添加され、膏体層中におけるツロブテロールの拡散速度を向上させて皮膚へのツロブテロールの吸収量を向上させる効果を発揮するものもある。このような可塑化剤としては、例えば、流動パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸イソプロピル、モノラウリン酸グリセリン、セバシン酸ジエチル等の、脂肪酸と一価又は多価アルコールとのエステル；ラノリン、オリーブ油等の天然物由来の油脂などが挙げられる。

【0030】

上記可塑化剤の膏体層中における含有量は、少ないと、可塑化剤を膏体層中に添加した効果が発現しないことがある一方、多いと、ツロブテロールの膏体層への溶解性が低下したり或いは貼付剤の貼付性が低下することがあるので、1～15重量%が好ましい。

【0031】

又、上記経皮吸収促進剤は、皮膚に作用してツロブテロールの皮膚透過性を向上させるために添加され、角質層の構造を緩める作用を有するものや、角質層の水和を向上させるものなどが挙げられる。このような経皮吸収促進剤としては、ポリソルベート、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウロイルサルコシン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアミンなどの界面活性剤や、ポリエチレングリコール、グリセリン等の多価アルコールなどが挙げられる。

【0032】

そして、上記経皮吸収促進剤の膏体層中における含有量は、少ないと、経皮吸収促進剤を膏体層中に添加した効果が発現しないことがある一方、多いと、ツロブテロールの溶解性や安定性に悪影響を与えることがあるので、0.1～10重量%が好ましい。

【0033】

更に、上記安定化剤は、ツロブテロールやその他の成分の酸化・分解を抑えて貼付剤の経時変化を防止するために用いられる。このような安定化剤としては、例えば、ブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸等の酸化防止剤の他、シクロデキストリン、エチレンジア

ミン四酢酸などが挙げられる。

【0034】

そして、上記安定化剤の膏体層中における含有量は、少ないと、安定化剤を膏体層中に添加した効果が発現しないことがある一方、多いと、貼付剤の貼付性や皮膚刺激性に悪影響を与えることがあるので、0.05～10重量%が好ましい。

【0035】

又、上記充填剤は、膏体層の貼付性の調整や、ツロブテロールの放出性の調整のために添加される。このような充填剤としては、例えば、炭酸カルシウム、酸化チタン、乳糖、結晶セルロース、無水ケイ酸などが挙げられる。

【0036】

そして、上記充填剤の膏体層中における含有量は、少ないと、充填剤を膏体層中に添加した効果が発現しないことがある一方、多いと、貼付剤の貼付性を却って低下させたり或いはツロブテロールの経皮吸収性や安定性に悪影響を与えることがあるので、1～30重量%が好ましい。

【0037】

次に、上記膏体層を設ける支持体としては、柔軟であるが貼付剤に自己支持性を付与し且つ膏体層中のツロブテロールの損失を防止する役目を果たすものが使用される。このような支持体の素材としては、例えば、ポリエチレンテレフタレートなどのポリエステル、酢酸セルロース、エチルセルロース、レーヨン、可塑化酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-(メタ)アクリル酸メチル共重合体、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム、ビニロン、SIS共重合体、SEBS共重合体、綿などが挙げられ、ポリエチレンテレフタレートが好ましい。

【0038】

そして、支持体の形態としては、特に限定されず、例えば、フィルム或いは発泡体シート、更には、不織布、織布、編布などの布が挙げられるが、単層或いは複数の素材を積層一体化させて用いることができる。特に、柔軟性と薬物損失防止の点から、ポリエチレンテレフタレートフィルムと、エチレン-酢酸ビニル共重合体などの柔軟な樹脂フィルムや不織布などを一体化させてなるラミネートフィルムが好ましい。なお、複数の素材を積層一体化させる方法としては、特に限定されず、接着剤による方法、熱融着による方法、バインダーによる方法などが挙げられる。

【0039】

ラミネートフィルムにおけるポリエチレンテレフタレートフィルムの厚みは、薄いと、不織布やその他の樹脂フィルムと積層一体化する場合に均一に接着されず、ポリエチレンテレフタレートフィルムにピンホールが発生したり或いは不織布や樹脂フィルムとの間で層間剥離が発生したりすることがある一方、厚いと、支持体が硬くなり過ぎて貼付剤が皮膚に沿って円滑に追従せず、違和感が生じ易くなるので、5～200 μ mが好ましい。

【0040】

又、ラミネートフィルムにおける不織布の目付は、小さいと、支持体のコシが不充分となって貼付剤の取り扱い性が低下することがある一方、大きいと、支持体が硬くなり過ぎて貼付剤が皮膚に沿って円滑に追従せず、違和感が生じ易くなるので、10～300g/m²が好ましい。

【0041】

更に、膏体層を積層一体化させる支持体面には、支持体と膏体層との一体性を向上させるために、コロナ処理、プラズマ放電処理を施したり或いはアンカーコート剤を塗布してもよい。

【0042】

又、貼付剤の膏体層の表面に、使用するまでの間に膏体層を保護するために剥離紙を剥離可能に積層させておいてもよい。このような剥離紙としては、特に限定されないが、例えば、フィルム的一面をシリコン処理してなるものが挙げられる。このようなフィルムと

しては、例えば、ポリエチレンテレフタレートフィルムなどのポリエステルフィルム、ポリ塩化ビニルフィルム、ポリ塩化ビニリデンフィルムなどのポリ塩化ビニル系フィルム、ポリエチレン、ポリプロピレンなどのポリオレフィン系フィルム、上質紙、グラシン紙などの紙、この紙とポリオレフィン系フィルムとのラミネートフィルム、紙にポリビニルアルコールを含浸させたもの、これらフィルムの表面にアルミ箔やアルミ蒸着層を一体的に設けたフィルムなどが挙げられる。なお、剥離紙の厚みは、通常、1 mm以下が好ましく、30～200 μ m以下がより好ましい。

【0043】

次に、貼付剤の製造方法について説明する。この貼付剤の製造方法としては、特に限定されず、例えば、上述の要領で製造された溶解剤、粘着剤及びツロブテロールを酢酸エチル、ヘキサン、トルエンなどの有機溶媒に完全に溶解させて得られた溶液を支持体の一面に塗布して乾燥させて溶媒を除去し、膏体層を支持体の一面に積層一体化させて貼付剤を製造する方法、剥離紙の一面に、溶解剤、粘着剤及びツロブテロールを上記有機溶媒に完全に溶解させて得られた溶液を塗布し乾燥させて溶媒を除去して膏体層を形成した後、この膏体層上に支持体を積層一体化させることによって貼付剤を製造する方法が挙げられる。

【0044】

この時、貼付剤の膏体層が10～500 μ mとなるように調整することが好ましい。これは、薄いと、貼付剤の粘着性が低下することがある一方、厚いと、貼付剤の粘着力が強すぎて皮膚から剥がす際に痛みを感じる可能性があるからである。

【発明の効果】

【0045】

本発明の貼付剤は、特定の溶解剤と粘着剤を組み合わせしており、従来であれば溶解し得なかった濃度及び広い温度領域において安定的にツロブテロールを膏体層中に溶解させることができ、よって、ツロブテロールを所望の経皮吸収速度でもって効果的に皮膚に吸収させることができる。

【0046】

又、本発明の貼付剤で用いられている溶解剤は、ツロブテロールを膏体層中に良好に溶解させるだけでなく、それ自身がツロブテロールを皮膚内に運ぶキャリアーとしての作用をも発揮する上に粘着剤を可塑化することから、ツロブテロールの粘着剤中における拡散速度を向上させると共にツロブテロールの皮膚への吸収速度を促進する作用を奏する。

【0047】

従って、本発明の貼付剤によれば、膏体層中のツロブテロール濃度が比較的低い場合や、使用に伴って経時的に膏体層中のツロブテロール濃度が低下した場合にあっても、ツロブテロールの経皮吸収速度を長時間に亘って適正な状態に維持することができ、溶解系でありながら高い利用率を発揮し、その結果、ツロブテロールを膏体層中に高濃度に含有させる必要もないことから、皮膚刺激性増大の虞れもない。

【0048】

更に、本発明の貼付剤における溶解剤と粘着剤との組合せによれば、膏体層は皮膚に対して優れた貼付性を発揮する一方、皮膚に刺激を与えることなく貼付剤を皮膚から剥離することができる上に貼付剤を皮膚に再度、貼り直すことも可能であり、本発明の貼付剤は、所望の部位に確実に貼付することができ且つ使用後の皮膚からの剥離も円滑に行なうことができる。

【実施例】

【0049】

(ツロブテロールの溶解剤に対する溶解性)

ツロブテロール50重量部又は150重量部を表1に示したオクチルドデカノール（ゴクニスジャパン社製 商品名「EUTANOL G」、ヘキシルデカノール（コグニスジャパン社製 商品名「EUTANOL G16N」、イソステアリルアルコール（高級アルコール工業社製 商品名「イソステアリルアルコールEX」）、オレイルアルコール（

高級アルコール工業社製 商品名「オレイルアルコールVP」)、セタノール(日本油脂社製 商品名「NAA-44」)、ミリスチン酸イソプロピル(日光ケミカルズ社製 商品名「IPM-100」)、オレイン酸デシル(コグニスジャパン社製 商品名「CET IOL V」)、中鎖脂肪酸トリグリセリド(日本油脂社製 商品名「パナセート800」)、ポリエチレングリコール(丸石製薬社製 商品名「マクロゴール400」)及び流動パラフィン(山桂産業社製 商品名「流動パラフィン350番」)に添加して1000重量部としてツロブテロール溶液を作製した。このツロブテロール溶液を50℃で120分間に亘って保温した後に、20℃で24時間に亘って保温し、更に、4℃で24時間に亘って保温した。

【0050】

そして、各温度条件での保温終了後ごとに、ツロブテロール溶液中にツロブテロールの結晶が析出しているか否かを目視にて観察して、結晶が析出している場合には×、結晶が析出していない場合には○とし、その結果を表1に示した。なお、ツロブテロールをセタノールに添加した場合において、50℃に保温した場合には、ツロブテロールはセタノールに完全に溶解していたが、20℃及び4℃に保温した場合には、セタノールが固化したためにツロブテロールの結晶の析出の有無は確認できなかった。

【0051】

(粘着剤Aの作製)

ドデシルメタクリレート2286重量部、2-エチルヘキシルメタクリレート14256重量部、2-エチルヘキシルアクリレート1656重量部、ヘキサンジオールジメタクリレート2.3重量部及び酢酸エチル8500重量部を40リットル重合機に供給して窒素雰囲気下にて80℃に加熱した。

【0052】

次に、ラウロイルパーオキサイド16重量部をシクロヘキサン1500重量部に溶解させてなる溶液を重合機内の反応液中に24時間かけて徐々に添加しながら重合させ、更に、酢酸エチルを反応液に加えて固形分濃度が35重量%である粘着剤溶液Aを作製した。

【0053】

(粘着剤溶液Bの作製)

2-エチルヘキシルメタクリレート120重量部、エチルアクリレート60重量部、ビニルピロリドン20重量部、トリメチロールプロパントリメタクリレート0.04重量部及び酢酸エチル200重量部をセパラブルフラスコに供給して窒素雰囲気下にて80℃に加熱した。

【0054】

次に、ラウロイルパーオキサイド1重量部をシクロヘキサン100重量部に溶解させてなる溶液をセパラブルフラスコ内の反応液中に32時間かけて徐々に添加しながら重合させ、更に、酢酸エチルを反応液に加えて固形分濃度が32重量%である粘着剤溶液Bを作製した。

【0055】

(実施例1~3、比較例1~9)

膏体層中における溶解剤、粘着剤及び薬物の重量比が表2に示した通りとなるように、表2に示した種類の溶解剤、粘着剤溶液及び薬物を配合し、固形分濃度が25重量%となるように酢酸エチルを加えて均一に混合、希釈し、膏体溶液を得た。

【0056】

しかる後、一面がシリコン処理されてなる厚み38 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムにおけるシリコン処理面に上記膏体溶液を塗布した後、60℃で30分間に亘って乾燥させて酢酸エチル及びシクロヘキサンを除去し、ポリエチレンテレフタレートフィルムの一面に厚み80 μ mの膏体層を形成した。次に、この膏体層上に厚さ38 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムからなる支持体を積層一体化させて貼付剤(I)を得た。

【0057】

又、支持体としてポリエチレンテレフタレートフィルム代わりに、厚さ $12\mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレートフィルムと目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ のポリエステル繊維不織布とを積層一体化させてなる支持体を用い、この支持体をそのポリエチレンテレフタレートフィルムが膏体層側となるように上記膏体層上に積層一体化させた以外は貼付剤（I）と同様の要領で貼付剤（II）を得た。

【0058】

得られた貼付剤のツロブテロール析出性、粘着性、皮膚刺激性、貼付性及び透過性を下記に示した要領にて測定し、その結果を表3～6に示した。

【0059】

（ツロブテロール析出性）

製造された直後の貼付剤（I）から一辺が 50mm の平面正形状の試験片を2枚切り出し、アルミニウム箔で包んだ上でアルミニウム包材内に密封した後、 25°C 及び 4°C の恒温槽に一枚ずつ放置した。

【0060】

そして、試験片を切り出した直後並びに恒温槽内に放置してから一カ月後及び三カ月後の膏体層表面を光学顕微鏡を用いて膏体層表面に結晶が析出しているか否かを観察し、結晶が析出していない場合を○、結晶が析出していた場合を×として、結果を表3に示した。なお、比較例3においては、セタノールとみられる結晶が析出していた。

【0061】

（粘着性）

貼付剤（I）から縦 50mm ×横 15mm の平面長形状の試験片を切り出し、JIS Z0237に規定する粘着力試験に準拠して 180° 引き剥がし試験を3回行い、測定された粘着力の相加平均を粘着性とし、表4に示した。

【0062】

（皮膚刺激性）

貼付剤（II）から一辺が 2cm の平面正形状の試験片を6枚切り出し、これらの試験片を、バリカン及びシェーバーで予め処理したウサギの背部皮膚に24時間に亘って貼付した後に剥離し、剥離してから30分後、24時間後の皮膚の紅斑状態を目視観察し、下記基準により判断した。そして、各試験片の評価の相加平均を皮膚刺激性として表4に示した。

0・・・紅斑なし

1・・・非常に軽度の紅斑（やっと認められる程度）

2・・・明らかな紅斑

3・・・中等度乃至強い紅斑

4・・・深赤色の強い紅斑に軽い痂皮形成

【0063】

（貼付性）

上記皮膚刺激性試験において、ウサギの背部皮膚に貼付後、24時間経過した試験片において、皮膚表面から剥がれることなく貼着していた膏体層部分の面積における膏体層全体の面積に対する百分率を貼付性とし、その結果を表4に示した。なお、比較例6については、膏体層の四方外周縁部において糊残りが発生し、比較例8については、膏体層の全面において全面的に糊残りが発生していた。

【0064】

（透過性）

実施例1、2及び比較例1～8で作製した貼付剤（I）から直径 2cm の平面円形状の試験片（貼付面積： 3.14cm^2 ）を切り出す一方、 37°C に保持されたFranzの拡散セルに、ヘアレスマウス（雄、8週齢）の背部摘出皮膚を固定し、この皮膚の上端部に試験片をその膏体層によって貼付した。なお、 $\text{pH}7.2$ に調整した生理食塩水をリセプター液とし、このリセプター液中に皮膚の下端部を浸漬した。

【0065】

試験片を皮膚に貼付してから4, 8, 21及び24時間後に、皮膚下側のリセプター液を採取し、ツロブテロール濃度をHPLCを用いて測定した。なお、試験片を3枚用意し、各試験片毎に4, 8, 21及び24時間後におけるツロブテロール濃度を上記要領で測定した。そして、各経過時間毎に、ツロブテロール濃度とリセプター液量から求められるツロブテロール透過量を算出し、各試験片毎に算出されたツロブテロール透過量を経過時間毎に相加平均し、その値を累積皮膚透過量として表5に示した。なお、8, 21及び24時間後におけるツロブテロール透過量を算出するにあたっては、それ以前にリセプター液を採取しているため、このリセプター液の採取量について補正を加えた。

【0066】

更に、試験片を皮膚に貼付してから4時間経過までの第一経過時間、4時間を越えてから8時間経過までの第二経過時間、8時間を越えてから21時間経過までの第三経過時間及び21時間を越えてから24時間経過までの第四経過時間の各経過期間毎に、各経過時間内において増加したツロブテロール透過量を経過時間で除すことによってツロブテロールの平均吸収速度を算出し、その結果を表6に示した。実施例1, 2では、第一経過時間～第四経過時間において、ツロブテロールの吸収速度に大きな変化はみられず安定した経皮吸収性を示した。

【0067】

【表1】

溶解剤	50℃		20℃		4℃	
	50重量部	150重量部	50重量部	150重量部	50重量部	150重量部
オクチルドデカノール	○	○	○	○	○	○
ヘキシルデカノール	○	○	○	○	○	○
イソステアリルアルコール	○	○	○	○	○	○
オレイルアルコール	○	○	○	○	○	○
セタノール	○	○	—	—	—	—
ミリスチン酸イソプロピル	○	○	○	×	○	×
オレイン酸デシル	○	×	○	×	○	×
中鎖脂肪酸トリグリセリド	○	×	○	×	○	×
ポリエチレングリコール	○	×	○	×	○	×
流動パラフィン	×	×	×	×	×	×

【0068】

【表2】

	溶解剤 (重量%)		粘着剤 (重量%)	薬物 (重量%)	膏体層厚さ (μm)
実施例1	オクチルドデカノール	(10)	A (87)	ツロブテロール (3)	80
実施例2	オレイルアルコール	(5)	A (92)	ツロブテロール (3)	80
実施例3	ヘキシルデカノール	(5)	A (92)	ツロブテロール (3)	80
比較例1	なし	(0)	A (97)	ツロブテロール (3)	80
比較例2	セタノール	(2.5)	A (94.5)	ツロブテロール (3)	80
比較例3	セタノール	(5)	A (92)	ツロブテロール (3)	80
比較例4	オレイン酸デシル	(5)	A (92)	ツロブテロール (3)	80
比較例5	ミリスチン酸イソプロピル	(5)	A (92)	ツロブテロール (3)	80
比較例6	ミリスチン酸イソプロピル	(15)	A (82)	ツロブテロール (3)	80
比較例7	なし	(0)	B (97)	ツロブテロール (3)	80
比較例8	オクチルドデカノール	(10)	B (87)	ツロブテロール (3)	80
比較例9	オクチルドデカノール	(10)	A (87)	レボドパ (3)	80

【0069】

【表 3】

	製造直後	一カ月後		三カ月後	
		25℃	4℃	25℃	4℃
実施例1	○	○	○	○	○
実施例2	○	○	○	○	○
実施例3	○	○	○	○	○
比較例1	○	○	○	○	×
比較例2	○	○	×	○	×
比較例3	○	×	×	×	×
比較例4	○	○	×	○	×
比較例5	○	○	×	○	×
比較例6	○	○	○	○	○
比較例7	○	○	○	○	×
比較例8	○	○	○	○	○
比較例9	×	×	×	×	×

【0070】

【表 4】

	粘着性 (N/15mm)	皮膚刺激性		貼付性 (%)
		30分	24時間	
実施例1	0.200	1.0	0.5	100
実施例2	0.362	1.2	0.7	100
実施例3	0.431	1.0	0.5	100
比較例1	0.307	0.8	0.5	95
比較例2	0.586	1.0	0.5	90
比較例3	0.442	1.2	0.5	80
比較例4	0.417	1.3	0.8	100
比較例5	0.443	1.3	1.0	100
比較例6	0.076	1.8	1.2	100
比較例7	0.650	1.3	0.8	100
比較例8	0.504	1.7	1.2	100

【0071】

【表 5】

	(mg/cm ²)			
	4時間後	8時間後	21時間後	24時間後
実施例1	0.040	0.102	0.203	0.208
実施例2	0.039	0.097	0.204	0.214
比較例1	0.029	0.071	0.163	0.181
比較例2	0.036	0.096	0.183	0.194
比較例3	0.044	0.104	0.199	0.201
比較例4	0.036	0.091	0.201	0.213
比較例5	0.060	0.130	0.200	0.210
比較例6	0.090	0.160	0.208	0.210
比較例7	0.021	0.054	0.130	0.145
比較例8	0.038	0.083	0.177	0.198

【0072】

【表 6】

	(mg/cm ² /hr)			
	第一経過時間	第二経過時間	第三経過時間	第四経過時間
実施例1	0.010	0.016	0.008	0.002
実施例2	0.010	0.015	0.008	0.003
比較例1	0.007	0.011	0.007	0.006
比較例2	0.009	0.015	0.007	0.004
比較例3	0.011	0.015	0.007	0.001
比較例4	0.009	0.014	0.008	0.004
比較例5	0.015	0.018	0.005	0.003
比較例6	0.023	0.018	0.004	0.001
比較例7	0.005	0.008	0.006	0.005
比較例8	0.010	0.011	0.007	0.007

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 本発明は、ツロブテロールの優れた経皮吸収性を長時間に亘って継続し且つ皮膚刺激性が少なく皮膚に長時間に亘って安定的に貼付し得る貼付剤を提供する。

【解決手段】 本発明の貼付剤は、支持体の片面に、溶解剤 1～30 重量%、粘着剤 40～98 重量%及びツロブテロールからなる膏体層が設けられている貼付剤であって、上記溶解剤は、炭素数 8～30 の炭素鎖中に分岐構造又は二重結合を有する脂肪族アルコールからなると共に、上記粘着剤は、アルキル基の炭素数が 6～20 であるアルキル（メタ）アクリレート単量体として 70 重量%以上含有する共重合体であることを特徴とする。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 9 2 9 1 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 2 1 7 4]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 9 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市北区西天満 2 丁目 4 番 4 号
氏 名	積水化学工業株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017305

International filing date: 19 November 2004 (19.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-392914
Filing date: 21 November 2003 (21.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 27 January 2005 (27.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.